

Über zwei Autoxidationsprodukte des Apomorphins

Von

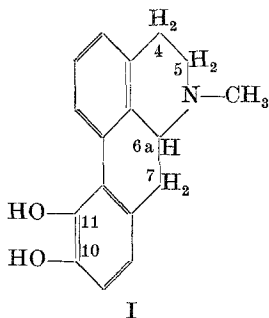
H. Gries*

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 24. März 1962)

Wie bereits früher¹ mitgeteilt, lassen sich aus autoxydierten wäßrigen Lösungen von Apomorphin-Hydrochlorid zwei Oxydationsprodukte isolieren. Diese beiden Substanzen (im folgenden als „Substanz A“ und „Substanz B“ bezeichnet) werden näher charakterisiert.

Das Molekül des Apomorphins (Formel I, R. I. 2753) bietet für eine Autoxydation vor allem zwei Angriffspunkte: die beiden phenolischen Hydroxylgruppen an den Kohlenstoffatomen 10 und 11, die in ein chi-



noides System übergehen können, sowie die Kohlenstoffatome 6a und 7 bzw. 4 und 5, an denen Dehydrierungen unter Einführung konjugierter Doppelbindungen stattfinden können.

* Anschrift: Dr. H. Gries, Berlin-Lichterfelde, Tietzenweg 89.

¹ H. Gries, Dissertation, Freie Universität Berlin, 1956.

Bekanntlich färben sich wäßrige Lösungen von Apomorphin-Hydrochlorid durch Autoxidation allmählich intensiv grün². Schüttelt man eine frisch bereitete, noch nicht grün gefärbte Lösung mit Chloroform aus, so hinterbleibt nach Eindampfen der organischen Phase kein Rückstand. Anders verhalten sich autoxydierte Lösungen. Aus ihnen läßt sich der die Grünfärbung hervorrufende Stoff (im folgenden als Substanz A bezeichnet) praktisch quantitativ mit Chloroform extrahieren. Hierzu sind auch eine Anzahl anderer, mit Wasser nicht mischbarer organischer Lösungsmittel geeignet, wobei die Extrakte — je nach der DK des verwendeten Lösungsmittels — stark differierende Färbungen aufweisen: es liegt eine ausgeprägte Solvatochromie vor.

Versuche zur Isolierung der Substanz A durch Einengen der Extrakte unter Stickstoffschutz zur Trockne führten, wie auch schon in Arbeiten von *Wright*³ und *Everts*⁴ beschrieben, nur zu harzigen grünen Schmier. Es gelang jedoch, durch Fällen eingengter Schwefelkohlenstoffextrakte mit Pentan zu einem absaugbaren Produkt zu kommen. Nach mehrmaligem Umfällen wurde die Substanz A als tiefgrünes Pulver vom Schmp. 172° (Zers.) erhalten.

Zur Untersuchung der Solvatochromie wurden gleiche Mengen von Substanz A in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst und die Abhängigkeit der Lage der Absorptionsmaxima zweier im Sichtbaren liegender Absorptionsbanden von der DK des verwendeten Lösungsmittels spektral-photometrisch verfolgt (s. Tab.).

Lösungsmittel	DK	Farbe der Lösung	$\lambda_{\max}$
Benzol	2,2	purpurrot	540 und 402 m μ
Äther	4,4	violett	535 „ 402 „
Chloroform.....	5,1	blau.....	590 „ 405 „
Butanol	19,2	blaugrün.....	610 „ 410 „
Wasser	81,1	grün.....	630 „ 415 „

Wie aus den Meßergebnissen hervorgeht, erfahren die beiden Maxima mit steigender DK des Lösungsmittels eine Rotverschiebung: Es liegt eine positive Solvatochromie vor, die nach *O. Dimroth*⁵ auf das Vorhandensein mesomeriefähiger Moleküle vorwiegend unpolaren, innermolekular-ionoiden Charakters hinweist.

Schüttelt man Lösungen der Substanz A mit 2 n HCl aus, so geht sie praktisch quantitativ in die sich gelb färbende salzsaure Phase über:

² Siehe auch *V. Parrak, O. Mohelska und F. Machovikova*, Pharmazie **14**, 685 (1959).

³ *C. R. A. Wright und H. Mayer*, J. chem. Soc. [London] **26**, 1082 (1873).

⁴ *G. Everts*, Dissertation, Universität Bonn 1938.

⁵ *O. Dimroth*, S. B. Ges. Beförd. Naturw. Marburg **76**, 3 (1940).

es ist eine schwache Basizität vorhanden. Beim Neutralisieren der salzsaurigen Lösung erfolgt ein reversibler Farbumschlag nach Grün, während im alkalischen pH-Bereich Zersetzung unter irreversibler Braunfärbung eintritt. Die Substanz A ist also — wie das Apomorphin — in alkalischer Lösung unbeständig.

Wie die Elementaranalyse zeigt, sind im Molekül der Substanz A neben Kohlenstoff und Wasserstoff zwei Sauerstoffatome und ein Stickstoffatom vorhanden. Dies entspricht dem Apomorphin, jedoch nicht der weiter unten beschriebenen Substanz B.

Die IR- und UV-Spektren der Substanz A weisen auf eine enge Verwandtschaft zum Apomorphin hin. Im sichtbaren Gebiet treten — anders als beim farblosen Apomorphin — zwei Banden bei 592 und 400 m μ (in Methanol) auf. Im IR-Spektrum deutet das Vorliegen einer CO-Bande bei 6,0 μ und einer OH-Bande bei 2,96 μ (in KBr) die Möglichkeit einer semichinoiden Struktur an.

Die bisher erzielten Ergebnisse lassen jedoch noch keine weitergehenden Rückschlüsse auf die Struktur der Substanz A zu.

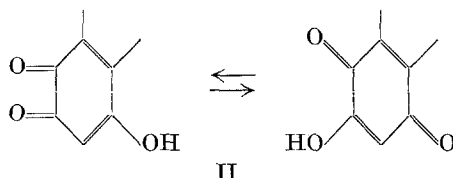
Die Substanz B entsteht bei der Autoxidation natronalkalischer Apomorphinhydrochlorid-Lösungen. Sie hat vorwiegend den Charakter einer Säure, löst sich leicht in verd. Ammoniak und fällt bei Zugabe von Mineralsäuren in tiefblauen Flocken quantitativ wieder aus. Nach dem Trocknen liegt sie als schwarzblaues Pulver vom Schmp. 238° (Zers.) vor. Auch sie zeigt Solvatochromie: sie löst sich in Äther, Schwefelkohlenstoff, Benzol und Dioxan mit rotvioletter, in Eisessig mit blauer Farbe, während ihre Lösung in verd. Ammoniak in der Durchsicht rot, in der Aufsicht grün erscheint (Dichroismus). Charakteristischerweise ist sie selbst in heißer 2 n HCl so gut wie unlöslich, erst in konz. HCl tritt Lösung mit rotbrauner Farbe ein.

Wie das Ergebnis der Elementaranalyse zeigt, enthält das Molekül der Substanz B — wie das des Apomorphins — 17 Kohlenstoffatome und ein Stickstoffatom. Dagegen beträgt die Anzahl der Sauerstoffatome nicht mehr zwei, sondern drei, wobei das neu eingetretene Sauerstoffatom zu einer phenolischen Hydroxylgruppe gehört. Aus der Literatur sind Beispiele dafür bekannt, daß bei der Autoxidation aromatischer Diole im Alkalischen zusätzliche Hydroxylgruppen entstehen können. So erhielt *L. F. Fieser*⁶ bei der Oxidation des 1,2-Dihydroxyphenanthrens das 2-Hydroxyphenanthrenchinon-(1,4). Beim 3-Hydroxyphenanthrenchinon-(1,4) konnte *L. F. Fieser*⁷ die Stellung der Sauerstoffatome im Molekül durch die bei der Ringsprengung erhaltene 2-Aceto-1-naphthylglyoxylsäure beweisen. Auch bei der Substanz B dürfte es sich um ein Hydroxychinon handeln, wobei zwei desmotrope Formen vorliegen kön-

⁶ *L. F. Fieser*, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1901 (1929).

⁷ *L. F. Fieser*, J. Amer. chem. Soc. **51**, 943 (1929).

nen: ein 1-Hydroxychinon-(3,4) oder ein 3-Hydroxychinon-(1,4) (Formel II)



Nach quantitativen Untersuchungen von *L. F. Fieser*⁸ sowie von *K. Wallenfels* und *W. Möhle*⁹ ist bei derartigen tautomeren Gleichgewichten die p-Chinonstruktur gegenüber der orthochinoiden Form bevorzugt.

Das IR-Spektrum der Substanz B zeigt eine Bande bei $3,07\ \mu$ (phenolisches Hydroxyl) und eine nach *Teuber* und Mitarb.^{10, 11} für Chinone charakteristische konjugierte CO-Bande bei $6,08\ \mu$ (in KBr).

Die potentiometrische Titration, in einem Gemisch von Wasser und Dimethylformamid (5:1) mit n/10-NaOH durchgeführt, ergab bei einem Anfangs-pH der Lösung von 4,2 ein Val von 269 (berechnet für $C_{17}H_{13}NO_3$: 279) und einen pK_a -Wert von 7,0.

Verantwortlich für den vorwiegend sauren Charakter der Substanz B ist jedoch nicht allein die neu eingetretene Hydroxylgruppe. Wie sich aus der Elementaranalyse ergibt, enthält das Molekül der Substanz B nur 13 Wasserstoffatome — gegenüber 17 beim Apomorphin. Demzufolge bewirkt die Autoxidation auch eine Dehydrierung des Ringsystems unter Einführung einer neuen konjugierten Doppelbindung, für deren Lage die Stellungen 6a, 7 oder 4, 5 (siehe Formel III) in Frage kommen. In beiden Fällen kann dadurch das einsame Elektronenpaar des Stickstoffs in die Mesomerie eines konjugierten Systems einbezogen werden. Bekanntlich ist mit der Dehydrierung von cycloaliphatischen zu aromatischen Aminen auch regelmäßig ein Rückgang der Basizität verbunden¹². Die Einführung der Doppelbindung in 4, 5-Stellung ist indessen auf Grund des UV-Spektrums der Substanz B wenig wahrscheinlich. Sehr viel näherliegend erscheint eine Dehydrierung in 6a, 7-Stellung, wodurch ein Übergang vom teilweise hydroaromatischen Aporphin zum aromatischen Phenanthren-System erfolgen kann. Hierdurch findet nicht nur die schwächere Basizität, sondern auch — durch die Bildungsmöglichkeit mesomerer Grenzzustände — die im Gegensatz zum Apomorphin vorhandene ausgeprägte Solvatochromie eine Erklärung.

⁸ *L. F. Fieser*, J. Amer. chem. Soc. **50**, 439 (1928).

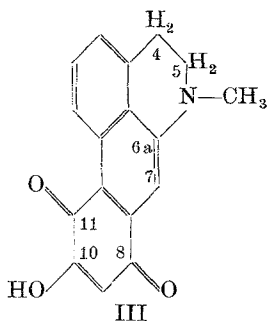
⁹ *K. Wallenfels* und *W. Möhle*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 932 (1943).

¹⁰ *H. J. Teuber* und *G. Staiger*, Chem. Ber. **88**, 802 (1955).

¹¹ *W. Otting* und *G. Staiger*, Chem. Ber. **88**, 828 (1955).

¹² *N. F. Hall* und *M. R. Sprinkle*, J. Amer. chem. Soc. **54**, 3469 (1932).

Für die Substanz B wird daher die Struktur eines 10-Hydroxy-6a,7-dehydro-aporphinchinons-(8,11) der Formel III vorgeschlagen.



Der Mechanismus der Autoxidation¹³, insbesondere die Bildungsweise der Substanz B aus Apomorphin, soll im Rahmen neuer Untersuchungen des „Dehydroapomorphinons“⁴ in einer späteren Mitteilung diskutiert werden.

Herrn Prof. Dr. *Junkmann* von der Schering AG, Berlin, sei für die großzügige Unterstützung der Arbeit, den Herren Dr. *Neudert* und Dr. *Röpke* aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin, für die Diskussion der IR- und UV-Spektren herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Substanz A

951,4 mg (= 3 mMol) Apomorphin-Hydrochlorid „Merck“ wurden in 50 ccm destill. Wasser unter Rühren eingetragen und die erhaltene Lösung durch Zugabe von Natriumacetat auf einen pH-Wert von 6,3 gebracht. Die entstandene milchige Suspension wurde anschließend 12 Stdn. bei Zimmertemp. mit CO₂-freiem Sauerstoff begast. Nach Zusatz von etwas Kieselgur wurde filtriert und das intensiv grün gefärbte Filtrat dreimal mit je 20 ccm CS₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Na₂SO₄ auf dem Dampfbad unter Stickstoffschutz auf 5 ccm eingeeengt. Nach Zugabe der 10fachen Menge Pentan wurde 24 Stdn. unter Eiskühlung stehengelassen. Dann wurde der ausgeschiedene flockige blaue Niederschlag abgesaugt und gut mit Pentan gewaschen. Nach mehrmaligem Umfällen aus CS₂/Pentan wurden nach Trocknen i. Vak. bei Zimmertemp. 78 mg eines tiefgrünen Pulvers vom Schmp. 172° (Zers.) erhalten.

Substanz A ist in 2 n HCl schwer, in Wasser sehr schwer löslich. Elementaranalyse:

Gefunden: C 75,75, H 5,39, N 4,98, O 12,37%.

UV-Spektrum (in Methanol):

$\epsilon'_{592} = 10,53$	$[\epsilon'_{324} = 29,94]$	$[\epsilon'_{266} = 41,76]$
$\epsilon'_{400} = 11,46$	$[\epsilon'_{282} = 34,67]$	$\epsilon'_{208} = 27,31$
$\epsilon'_{333} = 31,30$	$\epsilon'_{272} = 43,12$	

[] = Schulter.

IR-Spektrum der Substanz A in Nujol: s. Abb. 1.

¹³ P. N. Kaul und E. Brochmann-Hanssen, J. Pharmac. Sci. 50, 267 (1961).

Substanz B

2 g NaOH (= 0,05 Mol) wurden in 50 ccm destill. H₂O gelöst und bei Zimmertemp. mit 10 ccm einer frisch bereiteten 0,01 m Apomorphin-Hydrochloridlösung in Wasser versetzt. Es kamen somit auf 1 Äquivalent freie Apomorphinbase ca. 500 Äquivalente NaOH. Die Lösung färbte sich zunächst intensiv grün, wurde alsbald gelb und nahm anschließend einen tiefroten

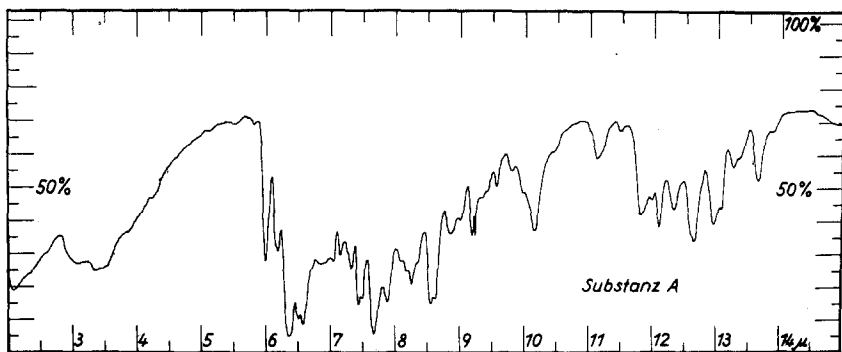


Abb. 1

Farbton an. Danach wurde eine Stde. lang ein lebhafter Luftstrom durchgeleitet, wobei starkes Schäumen auftrat. Anschließend wurde mit 2 n HCl auf pH 2 angesäuert. Beim Überschreiten des Neutralpunktes trat Blaufärbung ein. Nach mehrstdg. Stehen unter Eiskühlung wurde der ausgeschiedene blaue Niederschlag abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen bei Zimmertemp. wurden 16,2 mg Rohprodukt (= 58% d. Th.)

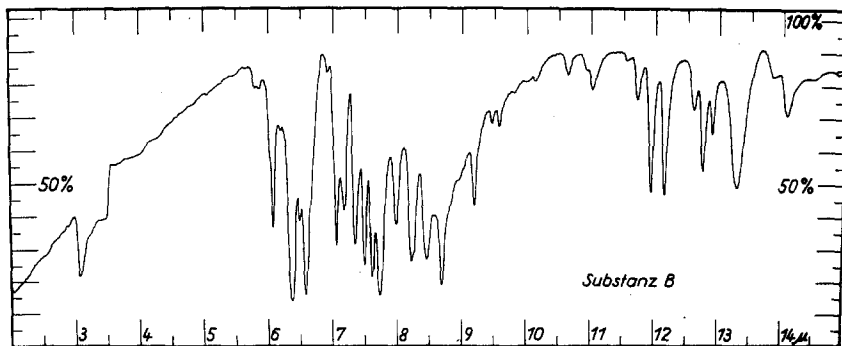


Abb. 2

als schwarzblaues Pulver erhalten. Zur Reinigung wurde in Wasser suspendiert und tropfenweise mit verd. NH₃ versetzt, bis nahezu vollständige Lösung eingetreten war. Nach Klären über Kieselgur wurde das Filtrat durch tropfenweisen Zusatz von 2 n HCl auf pH 2 gebracht, einige Stdn. unter Eiskühlung stehengelassen, und darauf der ausgeflockte blaue Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen bei Zimmertemp. i. Vak.

über P_2O_5 wurden 14,6 mg des gereinigten Produktes vom Schmp. 238° (Zers.) erhalten.

Die Substanz ist in heißer 2 n HCl und in Wasser sehr schwer löslich.
Elementaranalyse:

$C_{17}H_{13}NO_3$ (279,28). Ber. C 73,11, H 4,69, N 5,01, O 17,19.
Gef. C 72,90, H 4,78, N 4,81, O 17,45.

UV-Spektrum (in Methanol):

$\epsilon'_{213} = 127,0$	$[\epsilon'_{324} = 59,4]$	$\epsilon'_{523} = 17,9$
$[\epsilon'_{256} = 32,0]$	$[\epsilon'_{352} = 32,1]$	$\epsilon'_{306} = 71,8$
$\epsilon'_{397} = 19,1$		

IR-Spektrum der Substanz B in Nujol: s. Abb. 2.